

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

BICHAT

Année 1971

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

MARIE-FRANCE CHAUCHARD

NEE LE 1^{er} JANVIER 1945

A PARIS - IX^e

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE

AVEC SIGNES NEUROLOGIQUES ET ÉVOLUTION FAVORABLE

CHEZ UNE ENFANT DE DOUZE ANS

PRÉSIDENT : M. PIERRE BOIVIN, PROFESSEUR

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

B I C H A T

Année 1971

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

MARIE-FRANCE CHAUCHARD

NEE LE 1^{er} JANVIER 1945

A PARIS - IX^e

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE

AVEC SIGNES NEUROLOGIQUES ET ÉVOLUTION FAVORABLE

CHEZ UNE ENFANT DE DOUZE ANS

PRÉSIDENT : M. PIERRE BOIVIN, PROFESSEUR

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

MARIE-FRANCE CHAUCHARD

NÉE LE 1^{er} JANVIER 1895

A PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE



SYNDROME HÉMOGLOBINURIQUE ET URÉMIQUE

AVEC SIGNES NEUROLOGIQUES ET ÉVOLUTION FAVORABLE

CHEZ UNE ENFANT DE BONNE RACE

PRÉSIDENT : M. PIERRE BOIVIN, PROFESSEUR

A mon Père

A ma Mère

A mes Amis

avec ma très profonde affection.

A Monsieur le Professeur P. BOIVIN

qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur H. MATHIEU

qui nous a aidé tout au long de ce travail.

A Monsieur le Docteur Louis KREMP

Médecin-chef du Service de Pédiatrie
du Centre Hospitalier de Laon

Ce travail voudrait exprimer toute ma reconnaissance
pour la richesse de ces deux années

En témoignage de ma profonde admiration.

A Messieurs les Docteurs

Paul PEYRON
Michel MACART

avec mes remerciements.

Au Service de Pédiatrie
du Centre Hospitalier de LAON

pour l'accueil que chacune m'a si gentiment
réservé.

I- Introduction:

II- Observation clinique:

III- Description habituelle du Syndrome Hémolytique et Urémique chez l'enfant :

Etiologie :

- .sexe
- .caractères épidémiques
- .circonstances étiologiques particulières

Symptomatologie :

- .podromes
- .principaux signes

Anatomie pathologique :

Physiopathologie :

- .facteurs favorisants
- .arguments en faveur d'une origine virale
- .syndrome hémolytique et urémique et coagulation intra-vasculaires disséminées

1) définition des coagulations intra-vasculaires disséminées

2) description du phénomène de SCHWARTZMANN

3) interprétation physiopathologique des coagulations intra-vasculaires disséminées et diagnostic biologique.

4) analogie des coagulations intra-vasculaires disséminées et des syndromes hémolytiques et urémiques.

5) revue littérature sur l'étude de l'hémostase et du syndrome hémolytique et urémique.

6) intérêt du traitement par l'Héparine et difficultés d'interprétation des résultats.

Evolution :

Pronostic :

- .à court terme
- .à long terme

traitement :

IV- Caractères particuliers à cette observation :

- .Evolution curable chez un grand enfant

- Symptomatologie clinique avec signes neurologiques retardés
- Discrétion des signes anatomiques

V-Conclusions :

-INTRODUCTION- -----

"Le syndrome Hémolytique et Urémique de l'enfant est caractérisé par la survenue simultanée d'une néphropathie aigue hématurique ou anurique, d'une anémie hémolytique de mécanisme extra-corpusculaire, plus inconstamment d'une hypertension artérielle, d'une thrombopénie et de troubles neurologiques."

La définition de ce syndrome est clinique et anatomique. Trois types de lésion anatomique y correspondent :

- 1) micro-angiopathie thrombotique
exclusivement rénale
- 2) nécrose corticale des reins (GASSER)
- 3) microangiopathie thrombotique généralisée ou
purpura thrombotique thrombocytopénique
(MOSCHOWITZ)

Nous avons eu l'occasion d'observer une observation de Syndrome hémolytique et urémique chez une fille de 12 ans.

Le but de ce travail est d'étudier cette observation qui présente les particularités suivantes :

-bénignité de l'évolution chez un grand enfant

-symptomatologie un peu particulière avec apparition de signes neurologiques sous traitement corticoïde alors que le syndrome hémato-logique et rénal était en voie d'amélioration.

-discrétion des signes sur la biopsie rénale.

-le traitement par l'Héparine avec revue de ce qui est décrit habituellement sur les coagulations intravasculaires disséminées et les syndromes hémolytiques et urémiques.

puis de reprendre ce qui est décrit sur les Syndromes hémolytiques et urémiques dans la littérature.

ANNE-MARIE
11 ans 1/2

Portugaise

Hospitalisée du 25/12/39 au 8/2/40 dans le Service du Docteur KRALF pour endémie, Néphrite et Hématurie.

15 jours avant l'hospitalisation :

L'enfant présente un syndrome grippal avec fièvre, toux et éruption prurigineuse.

Elle reçoit un traitement associant Propicaine et Bellocilline.

3 jours avant l'hospitalisation :

L'enfant est toujours fébrile et l'éruption persiste

Le 22/12/39 : Deux jours avant l'entrée

apparition de vomissements et d'une pâleur très intense qui inquiètent l'entourage.

Le 24/12/39 :

Anne-Marie présente un épistaxis et se plaint de douleurs lombaires.

Le médecin traitant fait pratiquer une analyse d'urines qui montre :

- .un taux d'hématurie à 6 g °/cc
- .la présence de sang dans les urines

Un traitement de Spécilline, 4 injections matin et soir est institué.

Aucun antécédent pathologique n'est noté dans les antécédents d'Anne-Marie et de sa famille.

à l'entrée dans le service le 25/12/69 :

Poids : 29 Kg 700

taille: 144 cms

Ancre-lie est très agitée, sans réaction.

On est frappé par une pâleur très intense

la température est à 38°

Elle se plaint de douleurs bilatérales.

L'examen clinique met en évidence :

1- un purpura pétéchial intense siégeant au niveau des membres supérieurs et inférieurs

2- les pétéchies au niveau du voile du palais

3- l'examen neurologique est normal

4- l'examen cardio-vasculaire est normal

5- l'examen pleuro-pulmonaire est normal, la tension artérielle est à 9/8

6- l'examen abdominal montre :

..l'absence d'hépatosplénomégalie

..le collicle est douloureux de la fosse lombaire gauche donnant l'impression d'un contact lombaire

7- la diurèse est diminuée mais il n'y a pas d'anurie. Malheureusement, elle n'a pu être précisée exactement : de l'ordre de 400 à 500 cc

Il n'y a pas d'œdème

avant tout traitement :

les examens biologiques : mettent en évidence

1- une anémie importante avec thrombopénie

GR : 2 440 000 PH : 56 PL : 0

GE : 12 300 PE : 1 L : 8

L : 86

Vitesse de sédimentation :
140 à la première lecture

Plaquettes : 2000/mm³

le taux de réticulocytes est normal 2 %

Il n'y a pas de signes de distorsion érythrocytaire

Le moelle est très riche avec présence de nombreux mégacaryocytes.

2- un Syndrome hémorragique :

avec une thrombopénie intense
plaquettes : 2000/mm³

L'étape de l'hémostase se fait le premier jour de l'hospitalisation ne met pas en évidence de Syndrome de consommation.

- .taux de prothrombine : 75 %
- .temps de céphaline Kaolin : 35"
- .temps de céphaline téloin : 37"

examiné et par la méthode en un temps de Quick.

- .facteur II : 95 %
- .facteur V : 90 %
- ;facteur VII et X : 75 %

Ces examens ont été pratiqués selon la méthode d'OWREN avec les réactifs des Laboratoires STA0. Le plasma témoin étant pris sur un pool de 10 plasmas frais de sujets normaux.

- .fibrine : 4,78 g

dosage pratiqué selon la méthode de Fibrine polymérisation Time de WERLYN et WESTERLITE.

3- un Syndrome rénal : comportant :

- 1) une hématurie macroscopique
présence de sang dans les urines

2) Une albuminurie à 3 g par 24 heures

3) une hyperazotémie : 0,73 g / l

4- les autres examens complémentaires pratiqués

sont :

-un ionogramme sanguin

Natrémie : 134 mEq / l

Kaliémie : 3,4 mEq / l

des tests hépatiques :

bilirubine T : 11 mg^o/100

SGOT : 120 unités

SGPT : 120 unités

Mac Lagen : 2,5 ° Vernes

Popper : 73° Vernes

un électrophorèse des protéines :

albumine : 40 %

alpha 1 : 2,5

alpha 2 : 5,5

béta 1 + bêta 2 : 15

gamma : 37

un test de Coombs : négatif

plusieurs hémocultures qui restèrent négatives

AU TOTAL :

Le tableau à l'arrivée associait donc :

.une anémie hémolytique à 2 400 000 GR
avec thrombopénie à 2000 plaquettes

.une hyperazotémie 0,73 g / l, une albuminurie, macroscopique; et une albuminurie à 3 g / l.

Quatre diagnostics sont alors évoqués :

1- un syndrome infectieux

2- une néphropathie maligne, diagnostic
orienté sur l'aspect de l'hélogramme et la richesse de la moelle.

Une aréographie intra-veineuse pratiquée en urgence permet d'établir le diagnostic de tumeur rénale.

3- un syndrome néphrotique et urémique

4- une pathologie systémique type lupus érythémateux disséminé ou péri-ostéite chronique

L'hypothèse retenue est celle d'une septicémie avec localisation de l'agyrétique (lithiase rénale).

En raison de son état préoccupant, Anne-Marie est perfusée avec :

- .un litre de sérum glucosé à 10 ,
- .contenant : 4 g de Totapen
- 1 g de ClX
- 1 g de 3Na

Elle reçoit 700 cc de sang frais

Sont ajoutés des corticoïdes sous forme de Solu-Médrol : 40 mg en intra-veineux, étant donné l'intensité du purpura et la crainte d'une reprise de l'hémorragie.

EVOLUTION :

-Cliniquement :

On observe :

-une amélioration de l'état général, mais Anne-Marie reste très fatiguée, sans réaction, très pâle.

-la disparition en trois ou quatre jours du purpura au niveau des membres

-la persistance d'une tension artérielle normale à 9/3

-la disparition du comblement de la fosse lombaire gauche.

-Biologiquement :

1) sur le plan sanguin :

1- l'anémie se répare lentement ainsi que la thrombopénie :

.La numération formule sanguine faite six jours après l'entrée montre :

GR :	3 220 000	PN :	89
GB :	12 000	PE :	0
ED :	9,5	PS :	0
VG :	0,92	L :	22
		M :	9

.Le taux des plaquettes remonte légèrement après la transfusion de sang frais :

Le 24/12 :	plaquettes :	2000 / mm3
le 25/12 :	plaquettes :	17000 / mm3
le 27/12 :	" "	18000 / mm3
le 28/12 :	" "	24000 / mm3
le 29/12 :	" "	20000 / mm3

puis restent stationnaire autour de 20 000 à 24 000 / mm3

.Les jours suivants l'entrée, l'apparition d'une réticulose plus élevée à 8,8 %.

2) sur le plan rénal : on observe :

.le rétablissement d'une diurèse normale au bout de 24 heures (un litre par 24 heures)

.la diminution très rapide de l'hyperazotémie
à l'entrée : 0,73 g / l
le 27/12 : 0,52 g / l
le 2/1 : 0,28 g / l

.la persistance pendant 7 jours d'une hématurie macroscopique qui diminue progressivement d'intensité.

le 29/12 : 4 jours après l'entrée

MLM : densité : 0,44
hématies : 42 900
leucocytes:19 360

. la diminution progressive de la protéinurie :

le 28/12 : albuminurie : 1 g / l
le 29/12 : " " : 0,79 g / 24 heures
le 31/12 : " " : 0,34 g / 24 heures

De diagnostic de Syndrome Hépatolytique et Urémique
sera discuté sur l'évolution, le 2/1/70, 3 jours après l'entrée,
de signes neurologiques sous la forme d'une :

LE HÉPÉGRAMME FACILE ET NON FATAL ET RÉCÉDIVANT

au lever : le 2/1/70 : la conscience est normale

mais on observe :

. une difficulté à la parole avec diminution de la
phonique à l'écrite et par l'analyse phonétique écrite.

. une diminution de la force musculaire du membre
supérieur droit et du membre inférieur droit.

. une hypotonie avec brulant augmenté au MSD et

MSI

. une sensibilité superficielle normale

. le sens de position des extrémités normal

. l'examen du labyrinthe et cérébelleux normal

. les paires crâniennes en dehors du VII sont nor-
males.

Ces troubles vont regresser pour réapparaître
quelques heures après plus intenses.

La disparition de tous les signes déficitaires est
observé en quelques heures mais, entre temps, le traitement par Aspé-
rine est institué.

Il n'y a pas de recrudescence au niveau sanguin et rénal :

le 2/1/70 :

urée sanguine : 0,26 gr / l

numération formule :

GR :	2 700 000	PN :	34
GE :	12 400	PL :	3
... :	3,5	PL :	0
VG :	I	L :	36
		M :	4

réticulocytes : 6,8 %

plaquettes : 28 000

albuminurie : 0,23 g / 24 heures

Devant l'apparition d'une hémiparésie droite transitoire et récurrente, le diagnostic le plus vraisemblable est celui d'un Syndrome Hémolytique et Urémique et une héparinothérapie est alors décidée à la dose de 200 mg / m² (34 mg X 6) intra-veineuse discontinue.

EVOLUTION SOUS HEPARINO-THERAPIE :

1. Cliniquement : on observe

- une amélioration rapide de l'état général
- une recoloration des conjonctives
- l'enfant devient plus gai
- la tension reste identique entre 9 et 10/6
- l'examen neurologique est normal
- il n'y a pas de réapparition des signes hémorragiques
- la diurèse reste normale

2. Biologiquement :

- l'anémie se répare progressivement

le 3/I/70 : numération formule
GR : 2 930 000

le 13/I/70 :
GR : 3 200 000

le 19/I/70 :
GR : 3 470 000

le 27/2/70 :
GR : 4 480 000

l'héololyse biliaire lente ment

le 2/I/70 : réticulocytes : 3,8 %
le 10/I/70 : " " : 7 %
le 21/I/70 : " " : 3,4 %
le 27/I/70 : " " : 4,3 %

la thrombopénie

Après une remontée lente de 2000 à 21 000 en 10 jours, on observe une remontée rapide sous téprothérapie.

le 3/I/70 : plaquettes : 35 000
le 4/I/70 : " : 63 000
le 5/I/70 : " : 100 000
le 9/I/70 : " : 148 000
le 13/I/70 : " : 187 000
le 19/I/70 : " : 277 000

l'état de la formule blanche :

ne montre rien de particulier.

le 3/I/70 : GR : 12 900 PH : 49
DE : 0
PE : 0
L : 43
M : 5

le 13/I/70 : GR : 7 000 PH : 40
PE : 7
PL : 0
L : 41
M : 3

l'évolution du syndrome rénal :

la protéinurie continue à se normaliser très rapidement.

2/I/70 : 0,34 g / 24 heures
7/I/70 : 0,07 g / 24 heures

l'écoulement microscopique finit progressivement, mais plus lentement :

7/I/70 : E.L.M.
densité : 0,33
leucocytes : 23 730
hépaties : 15 340

19/I/70 : E.L.M.
densité : 1,27
leucocytes : 3 560
hépaties : 4 570

.L'évolution sous héparinothérapie est suivie sur la densité urinaire (épreuve de concentration) et sur la vitesse de sédimentation :

-vitesse de sédimentation :

à l'entrée : le 25/12 : 140

le 12/1/70 : 13/73

le 3/2/70 : 13/40

-la densité urinaire :

le 3/1/70 : 1020

le 17/1/70 : 1022

Devant la normalisation des signes cliniques et biologiques, la normalisation de la vitesse de sédimentation et la concentration urinaire normale, l'Héparinothérapie est arrêtée au bout de trois semaines de traitement.

.-Une ponction-biopsie du rein faite par voie chirurgicale, est pratiquée le 7/2/70 (1 mois 1/2 après le début de la maladie) par le Docteur VERLINCK (lombotomie droite).

La biopsie rénale est mise dans le liquide de DUBOSCQ-ERBACH et est adressée au Laboratoire d'Anatomopathologie des Enfants Malades.

Compte-rendu anatomique fait par le Docteur M.C. CUELLER (Laboratoire de Madame le Docteur HEBIB, Enfants Malades)

"biopsie rénale coupée jusqu'à épuisement du bloc environ une cinquantaine : coloration et examen des lames obtenues.

observation d'une lésion glomérulaire segmentaire et des lésions artérielles. Dans le glomérule touché, il existe dans trois anses glomérulaires adjacentes un dépôt clair sous endothélial refoulant les cellules endothéliales sans oblitérer complètement la lumière capillaire. Les deux artérioles touchées présentent un dépôt fibrinoïde sous endothélial, non obstructif."

.-Les recherches étiologiques pratiquées se sont toutes révélées négatives :

- .mérocultures négatives
- .coprocultures négatives
- .prélèvements viraux : prélèvements de gorge et de selles négatifs
- .séro-diagnostic : consécutive)
adénovirus) négatifs
ytovirus)

Seul un dosage des antistreptolysines s'est révélé anormal, malheureusement, il n'a été pratiqué qu'une seule fois.

130 : 340 unités

Deuxième hospitalisation du 17 Juillet 1970 au 19 Juillet 1970 :
(3 mois 1/2 après 1^{re} première hospitalisation).

Depuis sa sortie, Anne-Marie va très bien, l'examen clinique est normal. La tension artérielle est à 8 maxima.

Les ex. lents biologiques sont :

• l'absence d'activité hémolytique

SR	:	4	440	000	PN	:	03
GB	:		8	200	PE	:	1
EB	:			13,8	PE	:	2
VE	:			0,97	L	:	23
					M	:	7

réticulocytes : 2,2 %

l'absence de titre nobiliaire
placettes : 134 000

La vitesse de sédimentation est normale

L'étude de l'hémostase est négative

facteur II	:	100	%
facteur V	:	100	%
facteur VII et X	:	100	%
fibrinolyse	:	3,30	g / l

Le ionogramme sanguin et le taux des anti-streptolysines sont normaux :

Na : 138 mEq / l

K : 4 mEq / l

ASO : 120 unités

Sur le plan rénal, il persiste quelques perturbations :

H.H.I. :

densité : 1,88

hématies : 552

leucocytes : 5 244

albuminurie : 0,023 g / 24 heures

urée sanguine : 0,39 g / l

épreuve de concentration urinaire :

3 - 8 heures : volume 37 ml
densité 1025

0 - 3 heures : volume 44 ml
densité 1030

Troisième hospitalisation : du 28 Janvier 71 (un an après le début de la maladie)

Aucun élément particulier n'est à signaler depuis la dernière hospitalisation: Anne-Marie va bien. L'examen clinique est négatif ; la tension artérielle est à 11 / 7.

Le bilan sanguin et rénal est tout à fait normal.

urée sanguine : 0,25 g %/cc

numération formule sanguine :

GM :	4 860 000	PN :	52
GL :	8 000	PE :	0
GR :	13,7	PS :	0
VG :	0,93	L :	42
		M :	3

matocrite : 63,5

Quantités : 2.1. 000

3.3.3. :

Blanc : 0
Jaune : 0
Noir : 0
Noir : 0
Noir : 0
Noir : 0

Concentration finale :

3 heures : 1020
3 heures : 1020

3.3.3. :

Il est évident que les signes
neutres sont en évidence les signes discrets
dans les deux cas à l'égard de la sphère (de per-
ception).

DES CONCLUSIONS :

Enfant de 11 ans et demi sans antécédent particulier ayant présenté un Syndrome hémolytique et Urémique avec signes neurologiques d'apraxie retardée.

Le diagnostic a été confirmé par la ponction-biopsie rénale. Évolution a été favorable avec un an de recul.

L'existence d'un Syndrome de Consommation n'a pu être démontré biologiquement, dans cette observation : il n'y a pas eu de diminution du fibrinogène et du facteur V. La présence d'une activité fibrinolytique augmentée et la recherche des produits de dégradation du fibrinogène n'a pu être faite.

L'existence d'un Syndrome de Consommation aurait peut-être été démontré dans cette observation si des dosages quotidiens répétés avaient pu être pratiqués. Cependant, plusieurs arguments cliniques sont en faveur d'une Coagulopathie de Consommation :

- la rapidité de régression de la thrombopénie et du syndrome rénal

- l'absence de signes neurologiques retardés.

Dans le cadre de cette hypothèse, un traitement par l'Épérine a été institué pendant trois semaines.

CLINIQUE

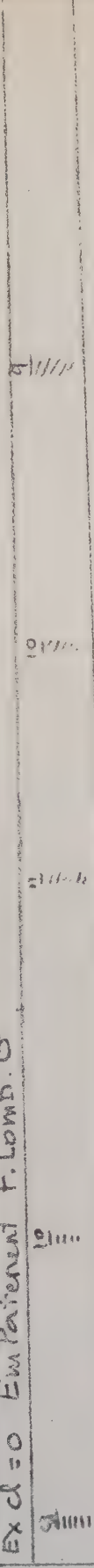
25 → ENTRÉE 15j. Avant = grippe
TOUX - VOMISSEMENTS - EPISTAXIS
ADYNAMIE PALEUR $\theta:38$ EG →
PURPURA PÉTÉCHIAL
Excl=0 Em Patient F. Lomb. G

2 → HEMIPARÉSIE
Droite +
Parésie faciale
Transitoire
Récidivante.
EG →

Excl=0

A.Marie. DS 1400/2.

TA



DIURÈSE



TRAITEMENT

→ TRANSFUSION
SANG FRAIS = 700 CC

SOLUMEDROL 40 mg

TOTAPEN 4g
HÉPARINE IV 200 mg/m²

TOTAPEN 2g

HEPARINE

SANG

THROMBOCYTOPENIE

160000
140000
120000
80000
60000
40000
20000

118000

102000

Aus Platte
DS. 11 am h

63000

24000

20000
17000

2000

ANEMIE HEMOLYTICUE MOELLE NORMALE

GR. 204000

3220000

GR. 16300

PN-58

92

6,3%

3,8%

42

396000

3%

Reticulocytes
BILIRUBINE 11 mg %
SGOT: 120
SGPT: 120
FIBRINE 4,75
FACT. II 85%

FACT V 90% FACT VIII-X = 75%
TRANSFUSION SANG FRAIS = 500 CC

TRAITEMENT

TOLUMENOL
TOTALPEN

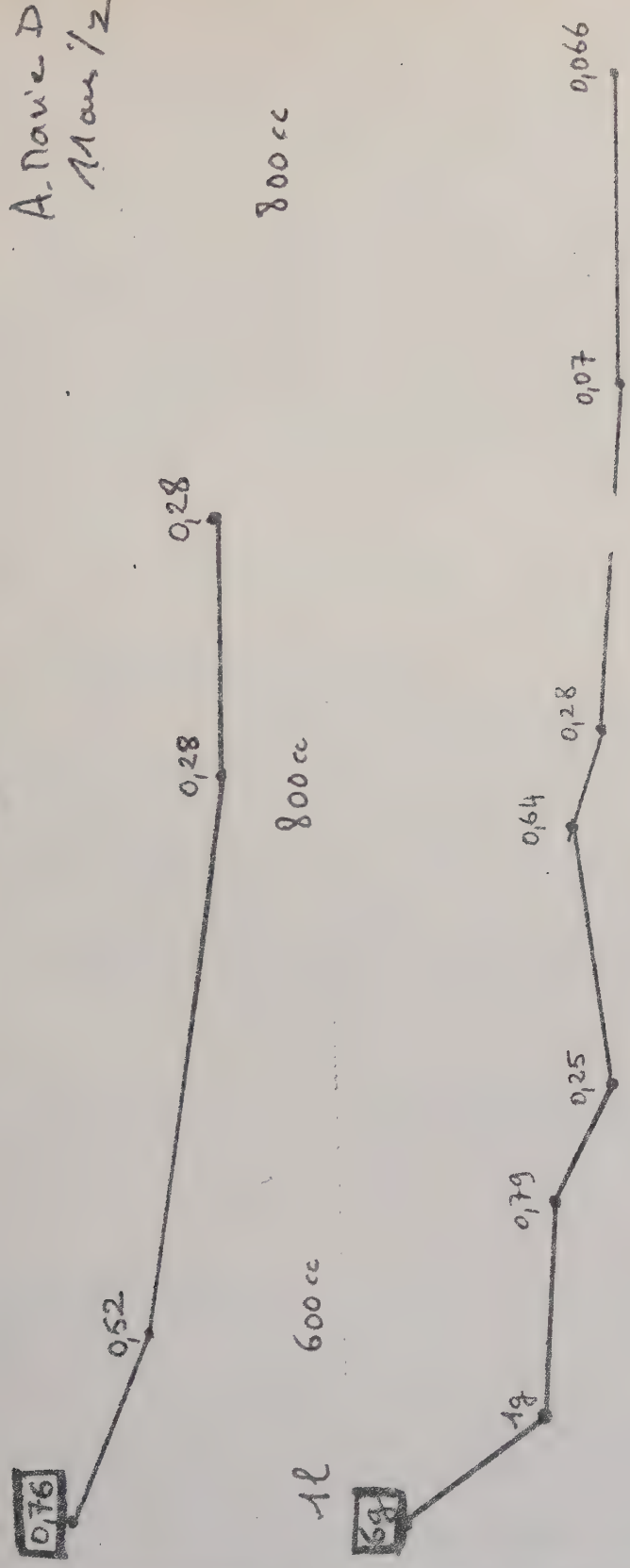
TOTALPEN

HEPARINE IV

FEIN

25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

A. Navic DS
Mar 1/2



42.900
19.360

15.840
23.760

1025

+++

HEMATURIE
LEUCOCYTURIE
DENSITÉ URINAIRE

TRANSFUSION SANG FRAIS = 700cc

SOLUMEDROL 40 mg

TOTAPEN 4g

TRAITEMENT

TOTAPEN 2g

HEPARINE IV 200 mg / 2x2

DESCRIPTION HABITUELLE DES SYNDROMES

HEMOLYTIQUES ET UREMQUES

I - L'ETIOLOGIE des syndromes hémolytiques et urémiques est encore mal connue. Certaines circonstances favorisant la survenue de ce syndrome sont à signaler.

1 - Sexe :

Dans les syndromes hémolytiques et urémiques, la répartition est à peu près égale.

2 - Caractère épidémique :

La survenue des syndromes hémolytiques et urémiques se situe avec un maximum de fréquence dans la période de décembre à Janvier, Mars à Avril, Juin à Septembre.

De nombreux auteurs signalent la survenue du syndrome par petites épidémies sur lesquelles nous reviendrons.

3 - Certaines circonstances semblent favoriser la survenue du syndrome

- les vaccinations
- les traitements immuno supprimeurs

4 - De nombreuses études bactériologiques ont été pratiquées : les résultats sont extrêmement variables et fréquemment négatifs. Elles consistent en prélèvements de gorge, coprocultures, hémocultures, dosage des antistreptolysines.

5 - De nombreuses observations rapportent également les résultats d'études virales. Les résultats sont très divers et souvent négatifs :

Quatre catégories de recherche peuvent être faites :

1 - tentative d'isolement d'un virus à partir de la gorge, des urines, du sang, des selles, du L.C.R., d'un fragment de rein au cours de la biopsie rénale.

2 - recherche d'anticorps par les réactions de :

- . fixation du complément
- . séroneutralisation - hémagglutination
- . agglutination

./.

II - SYMPTOMATOLOGIE des syndromes hémolytiques et uréniques :

Les premiers signes à apparaître n'évoquent en rien les grands signes de la maladie et ne permettent pas un diagnostic précoce.

Les prodromes associent d'une manière variable :

- 1 - une fièvre modérée le plus souvent
- 2 - des signes rhinopharyngés sous forme de rhinopharyngites, angines et otites.
- 3 - des signes digestifs fréquents à type de vomissements, d'anorexie, de diarrhée et de douleurs abdominales.
- 4 - ont également été décrits :
 - . des éruptions
 - . des douleurs articulaires
 - . des adénomégalias
 - . la révélation de la maladie par un mœlène.

La durée de cette phase prodromique est brève allant de 1 à 5 jours. Elle peut se prolonger jusqu'à 20 jours.

Le diagnostic de syndrome hémolytique et urénique n'est en fait le plus fréquemment porté qu'à la phase aigue lorsque sont réunis quatre grands syndromes :

- 1 - Syndrome hématologique
- 2 - Syndrome rénal
- 3 - Syndrome neurologique
- 4 - Des modifications de la tension artérielle
- 5 - A ces quatre grands syndromes sont associés des signes variés.

L'attention est souvent attirée par :

- une pâleur très intense
- des hémorragies cutanées, des convulsions, une oligurie ou une hématurie

Ces signes apparaissent isolés ou associés. L'association la plus fréquemment rencontrée est l'existence d'une pâleur et d'une néphropathie.

DESCRIPTION DES DIFFERENTS SYNDROMES

I - Le Syndrome Hématologique

Il associe une anémie hémolytique, une thrombopénie, des modifications des globules blancs et des anomalies de l'hémostase.

a - ANEMIE -

Elle est constante, d'apparition brutale, souvent intense, atteignant des chiffres aux alentours de 1 million 9, pouvant descendre jusque 700.000 globules rouges/mm³.

Il s'agit d'une anémie hémolytique comportant :

- des signes de lyse généralement modérés, avec possibilité d'hémoglobinurie, d'une augmentation du taux de bilirubine indirecte et, parfois, apparition d'un ictère souvent difficile à diagnostiquer en raison de la pâleur associée.

On note parfois l'existence d'une hépatosplénomégalie.

- des signes de régénération médullaire toujours très intenses, associant :

- . une réticulocytose moyenne aux alentours de 15%
- . la présence de normoblaste dans le sang périphérique et d'une érythroblastose médullaire. La moelle est riche et très érythroblastique.

- des signes de distorsions érythrocytaires : inconstants et souvent modérés, ceux-ci comportent des déformations des hématies en cimier de casque, une anisocytose, une poikilocytose...

Cette anémie hémolytique est d'origine extra-globulaire et acquise comme le montre la courte survie des hématies marquées transfusées.

Les études immunologiques pratiquées donnent des résultats extrêmement variables et souvent négatifs. Elles comportent l'étude de la résistance osmotique et la recherche d'un déficit enzymatique.

b - MODIFICATIONS DES GLOBULES BLANCS -

Au début de la maladie, la plupart des observations décrites constatent une hyperleucocytose dont la particularité est la grande variabilité d'un jour à l'autre. Est noté également la présence de formes jeunes dans le sang périphérique.

Secondairement, apparaît une leucopénie, une éosinophilie, une monocytose modérée.

La recherche d'anticorps antileucocytes a toujours été négative.

c - SIGNES CÉRÉBRALIQUES -

Ils associent des signes cliniques et biologiques.

1 - Cliniquement : ils se manifestent sous forme de purpures, d'écchymoses, de mœlènes et d'hématuries. Ces signes hémorragiques apparaissent fréquemment secondairement à la pâleur. La durée de ces manifestations est généralement brève, inférieure à 7 jours.

Ces signes hémorragiques constituent un des éléments les plus constants et les plus précoces du syndrome hémolytique et urémique.

2 - Biologiquement : sont associées une thrombopénie et des anomalies de l'hémostase.

La thrombopénie est souvent très intense ; le taux des plaquettes est fréquemment inférieur à 150.000 par mm³, pouvant atteindre des chiffres inférieurs à 100.000 plaquettes par mm³.

La thrombopénie est souvent de durée plus prolongée que les signes cliniques. Il n'existe pas de corrélation entre l'importance des signes cliniques et l'intensité de la thrombopénie.

La recherche d'anticorps antiplaquettes lorsqu'elle a été effectuée, a toujours été négative.

Les anomalies de l'hémostase sont extrêmement importantes et consistent dans l'existence d'un syndrome de conservation ; les résultats rapportés par les diverses observations de la littérature sont extrêmement variables. Nous reviendrons sur cette étude de la coagulation dans le cadre de la physiopathologie de la maladie.

Les anomalies de l'hémostase associent :

- 1 - des troubles liés à la thrombopénie
 - . irrétractibilité du caillot
 - . allongement du temps de saignement
- 2 - un allongement du Temps de Quick plasmatique
- 3 - des anomalies du Complexe prothrombique avec :
 - . abaissement du facteur V
 - . diminution modérée du facteur III et VII
 - . diminution des facteurs VIII et X

L'abaissement des facteurs V et VIII constitue le signe essentiel.

4 - une chute progressive du Fibrinogène

5 - un allongement du Temps de Thrombine qui redevient normal après l'apport extrinsèque de Fibrinogène.

II - Le Syndrome Rénal

Comporte deux tableaux essentiels. Il peut se révéler soit par une néphrite aigue hématurique, soit par une anurie.

L'atteinte rénale apparaît souvent en même temps que l'atteinte hématologique.

a - NEPHRITE AIGUE HEMATURIQUE -

Elle associe :

- une hyperazotémie aux alentours de deux grammes par litre. Les chiffres peuvent varier autour de 0,40 gramme par litre, jusqu'à des taux de quatre grammes par litre.
- des œdèmes modérés
- la diurèse peut être basse, inférieure à vingt ml par kg et par 24 heures.
- une hématurie qui est constante et importante, fréquemment macroscopique. Ce n'est souvent pas le symptôme le plus précoce. Faisant suite à cette hématurie macroscopique apparaît une hématurie microscopique constamment retrouvée.
- une protéinurie qui constitue un des signes les plus précoces et constants. Elle est abondante aux alentours de 4 grammes par 24 heures (les chiffres peuvent varier entre des taux compris entre 0,70 g/24 h et 12 g/24 h).
- une hypoprotidémie comprise entre 40 et 45 grammes par litre, pouvant même constituer un syndrome néphrotique.
- l'urée urinaire peut être augmentée
- des modifications électrolytiques peuvent être observées :
 - une hyponatrémie avec natriurèse conservée
 - une hypokaliémie avec kaliurie conservée
 - une acidose plasmatique avec glycosurie

b - Le syndrome rénal peut également se révéler par une ANURIE.

La diurèse prend des valeurs inférieures à 20 ml par 24 heures. L'anurie est souvent d'apparition brutale, associée à une hématurie et une hémoglobinurie.

III - Les modifications de la Tension Artérielle

Peuvent comporter soit une hypertension artérielle dont la date d'apparition est variable, soit un collapsus brutal.

a - HYPERTENSION ARTERIELLE -

Elle peut être d'apparition précoce : dès le premier jour de la maladie, parfois plus tardive.

Elle est souvent favorisée par des éléments extra-rénaux, tels que des troubles secondaires à la réhydratation, un état de mal convulsif, un traitement corticoïde.

Elle peut être d'apparition tardive, contemporaine de l'insuffisance rénale terminale.

Elle est généralement modérée ; elle peut être intense et entraîner une insuffisance cardiaque.

b - UN COLLAPSUS BRUTAL a parfois été décrit dans certaines observations.

IV - Signes neurologiques

Les signes neurologiques ont une date d'apparition très variable et n'ont pas alors la même signification. Ils peuvent être d'apparition précoce ou tardive.

a - SIGNES NEUROLOGIQUES SURVENANT DANS LA PHASE AIGUE -

Deux ordres de fait doivent être distingués :

. les signes neurologiques peuvent survenir le premier jour, associés à d'autres symptômes très graves pouvant à eux seuls entraîner une convulsion, tels qu'une anurie, une hyperhydratation, une hypertension artérielle, des signes hémorragiques.

. des signes neurologiques dont la nature est plus spécifique, à type d'hémiplégies régressives, de convulsions, de phases d'hypertonie, d'une somnolence inhabituelle.

Les examens complémentaires pratiqués : fonds yeux, examen du liquide céphalorachidien, sont normaux. Le tracé électroencéphalographique met en évidence des ondes lentes généralisées sans localisation.

Ces signes neurologiques précoces sont souvent l'apanage du nourrisson.

b - SIGNES NEUROLOGIQUES D'APPARITION RETARDEE, survenant entre le dixième et le vingtième jour de la maladie.

Ils se manifestent sous forme d'épisodes de torpeur, de convulsions, d'hémiplégies.

Ces signes neurologiques d'apparition retardée surviennent presque toujours chez le grand enfant et correspondent à une aggravation de la maladie.

c - SIGNES NEUROLOGIQUES CORRESPONDANT A LA PHASE TERMINALE

Ils sont constitués par des convulsions et aboutissent à des rigidités de décérébration.

IV - Divers signes associés

Sont également décrits dans plusieurs observations de syndrome hémolytique et urémique.

De nombreuses observations rapportent l'existence d'une fièvre souvent modérée

splénomégalie avec présence d'adénopathies

d'hépatites
d'éruptions

(pseudoscarlatiniennes
érythémateuse papuleuse
en aile de papillon

d'otites

A également été décrite l'existence de gros reins à la palpation de certains malades porteurs de syndrome hémolytique et urémique.

A N A P A T H

Les syndromes hémolytiques et urémiques correspondent à trois aspects anatomiques différents :

- 1 - La microangiopathie thrombotique exclusivement rénale (semble le plus fréquemment rencontrée).
- 2 - La nécrose corticale du rein isolée par GASSER en 1955.
- 3 - La microangiopathie généralisée ou Purpura thrombotique thrombocytopénique individualisée par MOSCHCOWTZ.

Une même lésion vasculaire et glomérulaire est probablement commune à ces trois aspects anatomiques caractérisée par l'atteinte élective de la zone sous endothéliale et à la tendance à la thrombose et à l'organisation fibreuse.

La nécrose corticale est surtout l'apanage du nourrisson, le purpura thrombotique thrombocytopénique, habituellement celui des gens plus âgés.

Méthodes employées pour les biopsies rénales :

- Biopsie par voie chirurgicale
Fixation 12 h dans le fixateur de DUBCSQ-BRAZIL
Post fixée 24 h Formol 10 %
Incluses Paraffines et coupées à 2 microns
- Etudes - 1) Microscopie optique
2) Microscopie électronique
3) Etude en immunofluorescence

FORMES CURABLES :

Un seul tableau a été observé : celui de microangiopathie thrombotique.

1 - L'atteinte glomérulaire :

. Est inégale d'un glomérule à l'autre ; parmi les glomérules lésés, les lésions sont variables dans leur intensité et leur diffusion.

On retrouve la lésion typique de microangiopathie thrombotique des formes mortelles diffusée à toutes les anses ou limitée à quelques anses capillaires. Il s'agit d'un gonflement sous endothélial.

. Il existe une corrélation étroite entre le nombre de glomérules touchés et la sévérité de l'atteinte glomérulaire.

. La présence de thromboses intracapillaires est rare. Mais, on peut retrouver un certain nombre de glomérules pseudo-kystiques. Dans certaines biopsies tardives, on observe la présence de glomérules fibreux ou en voie de fibrose.

Il faut donc retenir la grande variabilité des lésions, mais la présence constante des lésions caractéristiques même dans les formes les plus bénignes.

Une biopsie rénale normale doit donc mettre en doute le diagnostic clinique.

Par ailleurs, l'existence de lésions glomérulaires d'âge différent suggère la possibilité d'atteintes successives. Il est probable que les lésions glomérulaires perdent de leur spécificité au cours de l'évolution d'où l'intérêt d'une biopsie rénale précoce.

2 - L'atteinte vasculaire :

Est constante, mais d'intensité et de diffusion variable. Il s'agit d'un gonflement sous endothélial rétrécissant la lumière vasculaire avec parfois un aspect en bulbe d'oignon.

3 - L'atteinte tubulaire et interstitielle est constante, proportionnelle à l'atteinte glomérulaire.

Les observations de biopsies tardives montrent que le nombre de glomérules pathologiques est identique.

Il semble donc que l'épisode aigu terminé, les lésions glomérulaires n'ont pas tendance à se généraliser. Par contre, l'aspect typique des biopsies précoces s'estompent dans les biopsies rénales tardives.

. Dans certains glomérules (1 - 30 %), les lumières capillaires sont obstruées par des thrombi-fibrinoïdes.

. Il existe parfois un véritable croissant épithélial dans certains glomérules.

Tous ces aspects lésionnels se retrouvent dans tous les cas, mais à des proportions variables.

Les lésions sont plus fréquemment nécrotiques dans les biopsies précoces, plus remaniées et fibreuses dans les biopsies tardives.

AU TOTAL :

Dans ces syndromes hémolytiques et urémiques, il existe une association de lésions artérielles et glomérulaires, avec atteinte sélective de l'endothélium, absence de prolifération endocapillaire et tendance à la thrombose et à l'organisation fibreuse.

Les lésions tubulaires et interstitielles sont fréquentes, mais non spécifiques. Elles semblent proportionnelles à la durée de l'évolution de la maladie.

II - Étude en microscopie optique de la nécrose corticale -

On retrouve le tableau habituel des nécroses corticales : atteinte tantôt diffuse et bilatérale, tantôt en foyers.

Les zones nécrotiques sont entourées de zones de nécroses hémorragiques et séparées les unes des autres par des plages de parenchyme rénal macroscopiquement normal.

Au sein des zones de nécrose corticale, les artérioles sont obstruées par un matériel fibrinoïde. Mais, il existe en dehors des zones de nécrose, des lésions très voisines et quasi constantes de la lésion élémentaire de la microangiopathie thrombotique rénale : gonflement endothélial des artérioles et des capillaires glomérulaires avec parfois thrombi-fibrinoïdes.

Dans ces cas, l'étude anatomique des cerveaux et des autres organes n'a rien montré de spécifique.

III - Purpura thrombotique thrombocytopénique -

Outre les lésions rénales observées dans la microangiopathie thrombotique rénale, des lésions ont été retrouvées dans d'autres organes : des artérioles nécrotiques au niveau de la surrénale et des artérioles en "bulbe d'oignon", sans thrombose au sein des foyers de spongiose du cortex cérébral.

Un des malades décrit par LAFITEU était atteint de gangrènes des extrémités.

FORMES MORTELLES :

I - Etude de la Microangiopathie thrombotique rénale en microscopie optique : Formes mortelles

Elle est caractérisée par des lésions rénales très particulières associant :

- une atteinte artériolaire, de diffusion variable
- une atteinte glomérulaire considérée par certains comme spécifique.

Les lésions vasculaires sont constantes et plus ou moins diffuses, le calibre des artères touchées variable.

1 - Les modifications des artérioles sont complexes :

Sur la même préparation, on retrouve plusieurs aspects évolutifs.

. Le plus fréquemment, il s'agit d'un gonflement de la zone sous endothéliale avec aspect lamellaire en "bulbe d'oignon", réduisant considérablement la lumière de l'artériole.

. Parfois, il existe un croissant de nécrose fibrinoïde sous endothélial pouvant s'étendre à la média de l'artériole.

. Dans quelques vaisseaux rares, la lumière est obstruée par un thrombus fibreux. On n'observe jamais de granulome périvasculaire.

Ces lésions ne sont pas spécifiques et sont observées dans l'hypertension artérielle maligne et dans quelques cas de lupus érythémateux disséminés.

2 - Les lésions glomérulaires sont spécifiques :

Dans les cas mortels, le pourcentage des glomérules pathologiques est très élevé (30 à 100 % des glomérules).

Ils n'ont pas tous le même aspect.

. La lésion la plus répandue est caractérisée par :

- un épaississement des parois des capillaires glomérulaires ne s'accompagnant pas d'hypercellularité endocapillaire.

L'épaississement est dû à un gonflement de la zone sous endothéliale prenant un aspect floconneux fibrillaire refoulant le noyau de la cellule endothéliale.

- l'intégrité absolue de la membrane basale (imprégnations argentiques).

Les études en Microscopie électronique :

Mettent en évidence un épaissement irrégulier de la membrane basale par des dépôts sous endothéliaux de substance hyaline et une présence anormalement élevée de plaquettes.

-EVOLUTION DES SYNDROMES- HEMOLYTIQUES ET UREMQUES

L'évolution est variable : elle peut être d'emblée défavorable, guérir totalement ou évoluer favorablement en laissant persister des séquelles.

I-Evolution défavorable: (33)

Plusieurs types évolutifs ont été retrouvés :

1) anurie installée d'emblée :

l'évolution se fait rapidement vers la mort parfois plus prolongée du fait de dialyses péritonéales.

2) une insuffisance rénale sans anurie, d'emblée grave et irréversible.

3) une déglobulisation massive rebelle aux transfusions et exanguino-transfusions.

4) la mort peut également être secondaire à :

un collapsus vasculaire, une hypertension artérielle non contrôlée, des hémorragies cérébrales.

Les cas mortels secondaires à une anurie sont le plus souvent le fait de nourissons (huit cas sur neuf cas mortels dans l'observation de MATHIEU).

II-Evolution favorable :

1) Les signes hémorragiques et la thrombopénie :

La durée des signes hémorragiques est brève entre 3 et 7 jours. Celle de la thrombopénie est un peu plus prolongée et de nouvelles poussées peuvent survenir.

2) l'évolution de l'hémolyse :

elle n'est pas absolument parallèle à la durée de l'anémie. Elle subit plusieurs poussées successives. La réparation de l'anémie peut se prolonger jusqu'un mois et demi à trois mois en raison de l'insuffisance rénale associée et l'absence de régénération médullaire.

3) Les signes rénaux :

.l'anurie lorsqu'elle est observée est brève
.la durée de l'hyperazotémie est également brève

.par contre, l'hématurie et la protéinurie sont observées plus longtemps. La durée de la protéinurie dépassant souvent celle de l'hématurie jusqu'à deux ans.

4) L'hypertension est le plus souvent transitoire et brève mais elle peut se prolonger beaucoup plus longtemps.

5) les signes neurologiques sont brefs et transitoires.

II-Evolution ultérieure : (33)

Le plus fréquemment, on observe une amélioration progressive mais des manifestations secondaires peuvent apparaître.

I) une altération des fonctions rénales :

L'évolution est suivie sur :

- l'épreuve de concentration urinaire et l'étude de la cléarence à la créatinine.

Le retour à la normale ne peut se voir qu'au bout de un à deux ans.

2) des rechutes de l'hypertension artérielle.

3) des signes neurologiques avec convulsions généralisées avec anomalies à l'électroencéphalogramme La date d'apparition de ces signes neurologiques est variable -de un à deux mois après l'accident aigu jusqu'à deux ans après.

-PRONOSTIC-

Nous distinguons le pronostic à court terme et le pronostic à long terme encore difficile à entrevoir du fait de l'absence de recul.

I-à court terme : (2o)

Certains signes font craindre d'emblée une évolution fâcheuse :

-l'âge de l'enfant :

les formes graves sont souvent le fait des grands enfants.

-certains signes sont de mauvais pronostic à l'arrivée :

- .une azotémie supérieure à 2,5 g / l
- .une albuminurie supérieure à 4 g / 24 H.
- .une anurie brutale et qui se prolonge

-dans les premiers jours, sont de mauvais pronostic :

.la lenteur de réponse ou l'absence de réponse de l'anémie hémolytique aux premières transfusions.

.l'apparition de signes neurologiques retardés.

-ultérieurement :

- .la fréquence des récurrences
- .le nombre de transfusions
- .l'absence d'amélioration de la diurèse et de l'azotémie sont des signes de gravité.

II-à long terme, apparaissent :

-la possibilité d'une hypertension artérielle

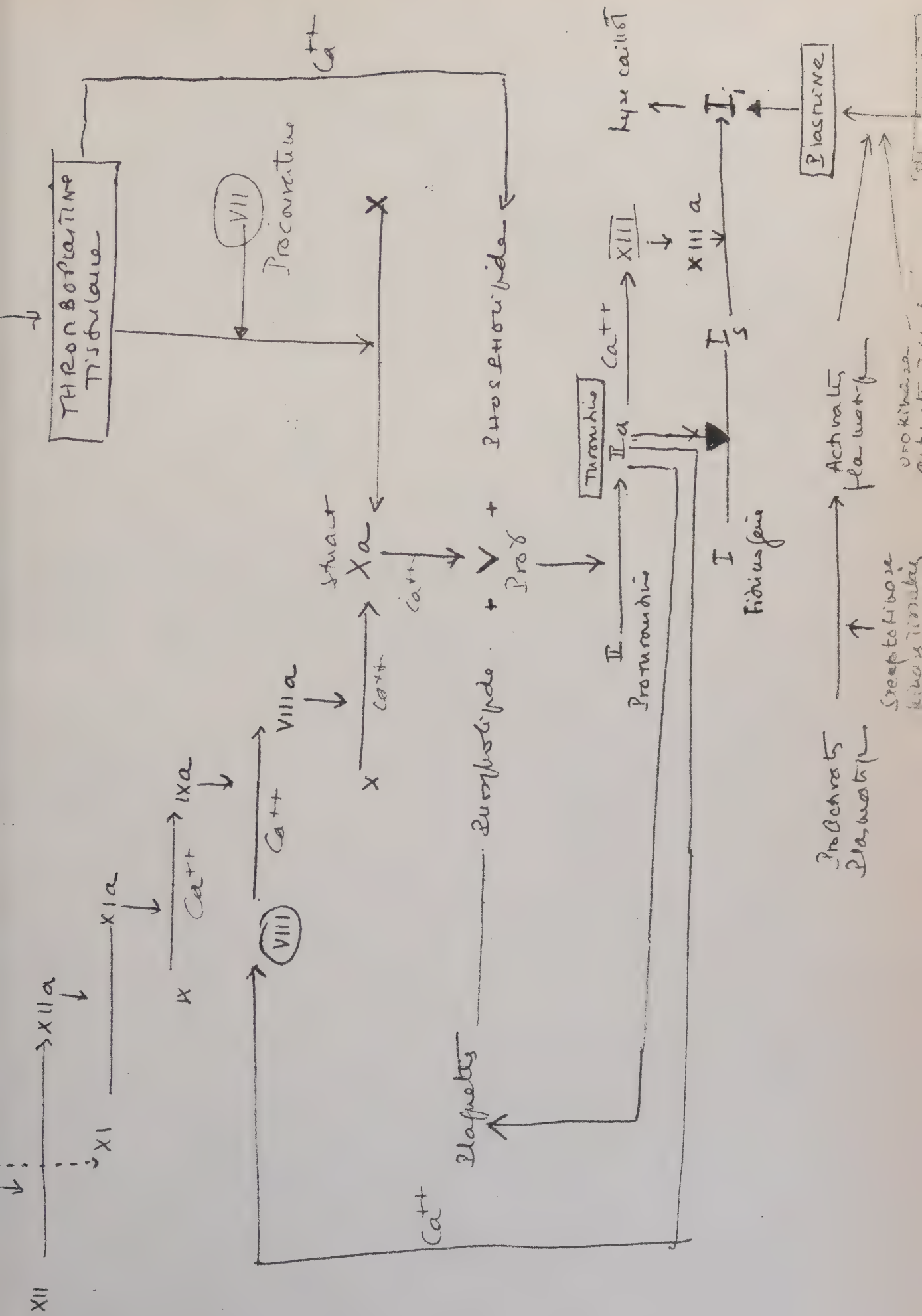
-le risque de poussées ultérieures

-la possibilité de séquelles rénales car si les biopsies itératives montrent que les lésions ne s'étendent pas, les lésions existantes semblent évoluer vers la fibrose.

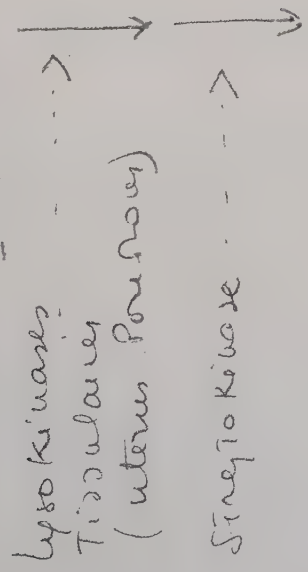
Les observations actuelles manquent de recul mais on est amené à faire des réserves sur l'avenir de ces malades.

-TABLEAU RECAPITULATIF-

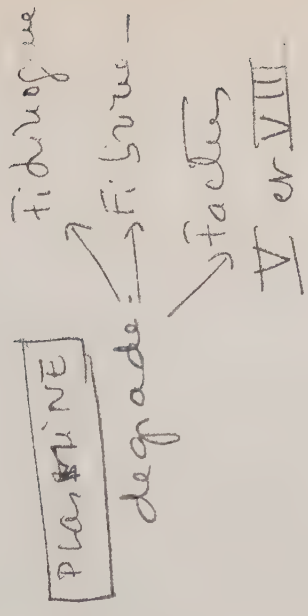
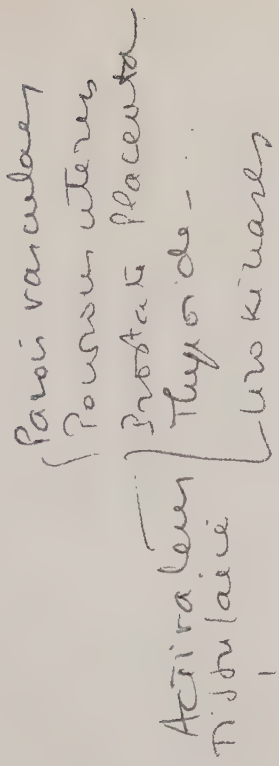
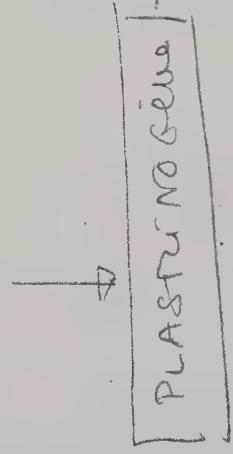
Examen	Fibrinolyse aigue	coagulation intravasculaire disséminée
T S	allongé	allongé + +
plaquettes	normales	<u>diminuées</u>
temps de thrombine	allongé	allongé
fibrinogène	diminué	diminué
produits de dégradation du fibrinogène	présents	présents
temps de Quick	allongé	allongé
Facteur II	diminué ou normal	diminué ou normal
Facteur V	diminué	<u>trés diminué</u>
Facteur VII	normal	normal
Facteur X	diminué	trés diminué
Facteur VIII	diminué	<u>trés diminué</u>
lyse sur Enclobines	augmentée	<u>normale</u>
plasminogène	diminué	diminué



Proactivator Plasmatique



Activator Plasmatique



ETIOLOGIE

L'étiologie des Syndromes Hémolytiques et Urémiques reste encore mal connue.

Plusieurs hypothèses ont été envisagées et font intervenir plusieurs facteurs :

1-l'âge de survenue du Syndrome hémolytique et urémique :

On observe une nette prédominance chez le nourrisson

2-l'enquête familiale est souvent négative cependant plusieurs cas de Syndromes Hémolytiques et Urémiques survenant dans une même famille ont été rapportés.

Une observation de BOVISSON en 1968

Une observation de CHAN en 1969 concernant deux frères (II)

Une observation d'ANTHONY en 1968 (2)

Des observations ont également rapportés des cas de Syndrome Hémolytique et Urémique chez des jumeaux (21)

3-Plusieurs éléments sont en faveur d'une Origine virale de la maladie : (42)

.L'existence de Podromes fréquemment rencontrés au cours des maladies virales :

les signes rhinopharyngés, la fièvre, les éruptions, les adénopathies.

.L'analogie avec certaines thrombopénies virales épidémiques d'extrême orient ou le virus détermine une anémie hémolytique avec thrombopénie.

.L'isolement d'un virus à partir de certains prélèvements et la mise en évidence d'anticorps (LECLERC GIANANTINO)

.La survenue de syndrome par petites épidémies en Argentine (à Buenos Aires). GIANANTINO rapporte

58 cas survenus dans la même période

+en France, (région du Havre) : GENTIL rapporte plusieurs cas dans sa thèse de 1957

+En Angleterre, (Pays de Galles), MAC LEAN JONES SUTHERLAND rapportent plusieurs cas

+BOVISSON en 1968 décrit 10 cas dont 5 venaient des mêmes départements.

+nous même avons observé deux cas de Syndromes Hémolytiques et Urémiques venant tous deux de l'Aisne à quelques mois d'intervalle.

4-Les recherches bactériologiques donnent des résultats discordants. Le streptocoque dans le syndrome hémolytique n'a jamais pu être mis en évidence directement, seules quelques observations rapportent une augmentation du taux des antistreptolysines.

5-l'éventuelle responsabilité d'un toxique médicamenteux ou dans certains cas d'une vaccination ne peut être ni prouvée ni formellement exclue.

La recherche d'une origine immunologique de l'anémie ou d'un déficit enzymatique éventuel a toujours été négative

6-l'analogie du Syndrome hémolytique et Urémique avec le phénomène de SCHWARTZMAN et les coagulopathies de consommation nous semblent l'hypothèse la plus importante et nous nous y attarderons.

SYNDROMES HÉMOLYTIQUES ET URÉMIQUES
ET ANALOGIE AVEC LE PHÉNOMÈNE DE
SCHWARTZMAN ET LES COAGULOPATHIES
INTR.-VASCULAIRES DISSEMINÉES.

Le plan suivi sera :

- 1- définition des coagulopathies de consommation
- 2- description du phénomène de SCHWARTZMAN SANARELLI
- 3- Interprétation physiopathologique et diagnostic biologique des coagulopathies intra-vasculaires disséminées
- 4- analogie avec le Syndrome hémolytique et urémique
- 5- revue de ce qui a été décrit dans la littérature sur les études de la coagulation et du Syndrome hémolytique et urémique.

I-Définition des coagulations intravasculaires disséminées :

Le syndrome des coagulations intravasculaires disséminées peuvent être définis comme un phénomène de coagulation transitoire survenant dans le système vasculaire et conduisant à des obstructions disséminées des plus petits vaisseaux, ceci sous l'influence d'agents dans le sang coagulation d'origine très diverse, endogène ou exogène, tissulaire, cellulaire ou bien déclenchées par l'atteinte du système endothélial vasculaire sous des influences multiples (81)

On peut expérimentalement produire un syndrome de coagulation intravasculaire par divers procédés mais c'est le syndrome de SCHWARTZMAN SAMARSKY qui semble représenter le meilleur modèle pathogénique du syndrome de coagulation intravasculaire disséminée.

2- Description du phénomène de SCHWARTZMAN SAMARSKY (81)

Il est provoqué chez le lapin par l'administration de deux injections intra-veineuses, à 24 heures d'intervalle, de filtrats de culture de bacille gram négatif (en toxine).

-L'animal meurt d'un choc irréversible. L'autopsie met en évidence des hémorragies diffuses (prédominant au niveau du foie, de la rate et des reins). La microcirculation des vaisseaux est obstruée par de la fibrine.

-La première injection d'antitoxine détermine :

- .une chute des leucocytes polymorphonucléaires neutrophiles
- .une thrombopénie
- .une baisse passagère du fibrinogène avec précipitation de fibrine dans la microcirculation des poumons, du foie, de la rate et des muscles.

La première injection entraîne une phase d'hypercoagulabilité avec activation des différents facteurs de la coagulation qui sont captés dans le système réticuloendothélial.

-La deuxième injection : on obtient une chute brutale des facteurs consommés au cours de la coagulation (fibrinogène, facteur V, VIII et plaquettes) et puis qu'en quelques heures se constituent des thromboses multiples surtout glomérulaires conduisant à une nécrose ischémique corticale.

Le point de départ semble être une activation de la coagulation sous l'influence de lésion de l'endothélium vasculaire ou d'une libération du facteur d'X plaquettaire par la toxine. Après la première injection, l'hypercoagulabilité serait contrôlée par le système réticulo-endothélial qui a pour rôle d'épurer le plasma des produits intermédiaires extrinsèques de la coagulation. Les troubles engendrés par la deuxième injection correspondent à une saturation du système réticulo-endothélial de telle sorte que les facteurs de coagulation activés lors de cette deuxième phase ne sont plus séquestrés et provoquent une réelle coagulation intra-vasculaire qui est fatale.

Les constatations histologiques confirment cette conception de même que de nombreux faits expérimentaux. Pour la deuxième injection, on peut utiliser un facteur thromboplastique au lieu d'une culture microbienne.

Il est remarquable que l'animal meurt de choc dès la première injection si le système réticulo-endothélial a été bloqué par l'administration de la Cortisone, du Bleu de Trypan ou du Thorotrast.

Par contre, on peut éviter les conséquences fatales de la deuxième injection en administrant au préalable de l'Héparine ou de la Streptokinase.

3- Interprétation physiopathologique :

Le phénomène initial serait donc une lésion de l'endothélium. Il y aurait un libérateur et entrainant la formation de thrombine. (42)

Si la thrombine se forme dans la circulation de façon assez rapide, les mécanismes d'inactivation de l'antithrombine physiologique sont dépassés. (22)

L'action protéolytique de la thrombine s'exerce d'abord sur ses substrats préférentiels qui sont ceux pour la plasminine : le fibrinogène
le facteur V
le facteur VIII

La seule différence entre la thrombine et la plasine est que la thrombine transforme le fibrinogène en fragment insoluble alors que la plasine le transforme en fragment soluble.

La thrombine agit comme un point d'impact sur les plaquettes dont elle déclenche la métamorphose visqueuse. Les plaquettes altérées par la thrombine se trouvent, soit englobées dans la formation des caillots, soit rapidement détruites.

Les Syndromes de coagulation intra-vasculaire disséminés évoluent donc en plusieurs phases : ce qui explique la variabilité des résultats. (44)

1ère phase: hypercoagulabilité brève
rarement observée en clinique
avec hyperactivation des facteurs V, VII, X.

2ème phase : hypocoagulabilité avec effondrement du fibrinogène.
Les facteurs V et VIII et des plaquettes qui sont aussi solifiées qualitativement.

3ème phase : réactionnelle avec mise en jeu d'une fibrinolyse d'intensité variable, tantôt faible, tantôt intense pouvant masquer le processus initial.

Le principal moyen des coagulations intra-vasculaires disséminées réside dans l'activation rapide et importante de la coagulation aboutissant à la formation de thrombine.

En fait cette description physiopathologique est très schématisée et les phénomènes réels seraient beaucoup plus complexes.

La cause de cette activation : peut reconnaître plusieurs origines.

I) introduction de substances étrangères dans le plasma jouant le rôle d'activateurs : activation du système extrinsèque.

2) lésions plus ou moins diffuses de l'endothélium vasculaire activant le système intrinsèque.

Un certain nombre de facteurs paraissent prédisposés à cette coagulopathie :

- atteinte du système réticuloendothélial
- facteurs circulatoires
- facteurs locaux ou locaux (chirurgie, néphrose)

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES DYSFONCTIONS TROMBO-VASCULAIRES MISCÉLANÉES

Le diagnostic biologique positif se fait par l'association :

- . d'une diminution du fibrinogène
- . d'une diminution du facteur V : il s'agit d'un des signes les plus caractéristiques
- . d'une diminution du facteur VIII
- . d'une thrombopénie plus ou moins accentuée

En fait, le diagnostic peut être difficile si :

- le tableau se complique d'une fibrinolyse réactionnelle : le seul signe biologique le plus fidèle est la thrombopénie et l'augmentation des produits de dégradation du fibrinogène.

- la baisse des facteurs de coagulation peut être très transitoire et éphémère et le résultat des examens obtenus dépend donc du moment où est effectué le prélèvement. Ce que résume la plupart des travaux écrits sur la coagulation au cours des coagulopathies intravasculaires disséminées sur lesquelles nous reviendrons.

Dans notre observation, nous n'avons pas observé de diminution du fibrinogène, de diminution du facteur V, d'augmentation de l'activité fibrinolytique du sang avec augmentation des produits de dégradation du fibrinogène ; seule existait la thrombopénie très intense.

Il est possible que les éléments biologiques du
Système de Consommation aient pu être mis en évidence dans notre
observation si les prélèvements avaient pu être effectués chaque jour
ce qui est absolument irréalisable dans un laboratoire non spécialisé

ANALOGIES ENTRE LES SYNDROMES HEMOLYTIQUES
ET URENiques ET LES COAGULATIONS INTRAVAS-
CULAIRES DISSEMINÉES.

Les analogies entre les coagulations intravasculaires disséminées et les syndromes hémolytiques et uréniques reposent sur des arguments cliniques biologiques et anatomiques.

I- Cliniques :

Certains facteurs favorisants sont communs au syndrome hémolytique et urénique et aux coagulations intravasculaires disséminées tels que les vaccinations, les infections virales, le traitement par les immunodépresseurs, la survenue du syndrome au cours d'agammaglobulinémie.

II - Biologiques :

Bien que le syndrome de consommation intra-vasculaire disséminé soit loin d'être présent dans tous les cas de syndrome hémolytique et urénique un certain nombre de travaux suggèrent le rôle principal des thromboses dans la pathogénie des syndromes hémolytiques et uréniques.

(SHINTON et al. 1964)
(LIEBERMAN et al. 1966)

Cette hypothèse est confirmée par BRAIN et COLL -en 1967- qui démontre l'existence dans des cas de syndromes hémolytiques et uréniques : d'une augmentation de la disparition du fibrinogène marqué par l'Iode 131 et la courte survie des plaquettes marquées par le chrome 51. Cette augmentation de la disparition du fibrinogène et la courte survie des plaquettes a été retrouvée en dépit d'un taux de fibrinogène normal et de l'absence d'activité fibrinolytique.

Aucun des travaux rapportent des études détaillées de la coagulation n'a relevé une diminution des facteurs de la coagulation comme ce qui est décrit dans le tableau habituel des coagulations intra-vasculaires disséminées :

En 1965 : DESMITH et al. ont traité avec succès un patient par l'Héparine. Les examens de coagulation montraient une thrombopénie
une diminution du fibrinogène
une augmentation des facteurs
VIII et V

en 1937 : MORRIS et SCARLETT ont publié un cas de
Syndrome Héolytique et Urémique avec études de la coagulation
Elle comportait :

- .une diminution du fibrinogène plasmatique
- .un facteur V normal
- .un facteur VIII augmenté 300 %

en 1937 HEINLEIN et al. publient trois cas avec :

- .augmentation des taux des facteurs VIII, IX, XI
- .diminution du temps de thromboplastine.
- .existence de produits de dégradation de la fibrine

en 1939 : GILCHRIST : publie 3 cas de Syndromes Héoly-
tiques et Urémiques survenus chez des enfants et traités par Héparine.
Deux études détaillées de la coagulation ont été pratiquées avant
l'institution du traitement par l'Héparine et douze heures après
l'arrêt du traitement.

Elles mettent en évidence dans les deux cas :

- .une thrombopénie avant traitement et renaissant pro-
gressivement après le traitement
- .une augmentation du fibrinogène
- .une augmentation des facteurs V et VIII
- .une augmentation du facteur XI dans un cas
- .une augmentation de l'activité fibrinolytique . été
retrouvée dans un cas et une augmentation du temps de lyse sur hé-
globines dans les deux cas.

12 heures après l'arrêt du traitement par l'héparine, le
taux des plaquettes était revenu aux alentours de 150 000 et les fac-
teurs de coagulation à la normale.

en 1937 LEAH rapporte un cas de syndrome Héolytique et
Urémique chez un homme de 60 ans avec des études de coagulation à la
phase du début.

- .élévation du fibrinogène
- .facteur VIII augmenté
- .facteur V diminué 83 % puis revenant 65 %
- .temps de prothrombine)
facteur VII) normaux
facteur X)

en 1964 BARNIART donne un cas

- . fibrinogène augmenté
- . facteur V et prothrombine augmenté

Une signification toute particulière doit être donnée à cette augmentation des facteurs VIII et V et du fibrinogène. Il est raisonnable de penser qu'en présence d'un agent capable d'activer la coagulation, une quantité importante de fibrine serait déposée. S'il est admis que ces agents non spécifiques sont capables de provoquer des lésions vasculaires rénales avec hémolyse, dépôt de plaquettes et formation de thrombus, et de continuer l'activation des facteurs de coagulation, il est aussi possible que ce stade d'hypercoagulabilité précède la phase d'hypo-coagulabilité avec baisse des procoagulants. De retour à la normale du taux du fibrinogène, des facteurs V, VIII et XI, la diminution de l'activité fibrinolytique, l'augmentation du taux des plaquettes, la diminution de l'hémolyse peuvent être interprétés comme un signe direct du rôle de l'hypercoagulabilité dans la pathogénie des Syndromes Hémolytiques et Urémiques.

Ces faits permettraient d'expliquer la variabilité des résultats obtenus dans les cas de syndromes hémolytiques et urémiques.

L'augmentation et la diminution des facteurs de coagulation étant transitoires et éphémères, le résultat obtenu dépend essentiellement du temps où a été effectué l'examen en phase d'hypercoagulabilité, d'hypo-coagulabilité ou de fibrinolyse réactionnelle.

III - Anatomiques :

Plusieurs faits expérimentaux permettent de faire des analogies entre les syndromes hémolytiques et urémiques et les coagulations intravasculaires disséminées.

Comme nous l'avons décrit précédemment les modifications majeures obtenues en microscopie optique sont des épaississements des parois des capillaires glomérulaires, la présence de thrombus dans les capillaires et les artérioles. En microscopie électronique, c'est l'existence d'un dépôt dans l'espace sous endothélial.

Les faits expérimentaux permettent de penser que ce matériel présent dans l'espace sous endothélial serait de la fibrine ou un dérivé du fibrinogène.

Ceci pour les raisons suivantes :

1) Les méthodes histochimiques mettent en évidence une substance qui ressemble dans certain cas à de la fibrine.

2) Les études en immunofluorescence.

Dans deux cas décrits par KOFFLER et PARONETTO CHURG, la substance présente le long des parois des capillaires glomérulaires est mise en évidence à l'aide d'anticorps antifibrinogènes humains marqués par la fluorescence. Cette substance est diffusée dans un cas et localisée dans un autre.

3) Les études expérimentales de VASSAL et Coll.

mettent en évidence la formation de fibrine intra-vasculaire à partir de substances colloïdes de thrombine et de thromboplastine. Les aspects trouvés ressemblent à la substance et aux modifications décrites dans les Syndromes Hémolytiques et Uréniques.

EN CONCLUSION :

Le phénomène initial dans les Syndromes Hémolytiques et Uréniques serait une lésion de l'endothélium vasculaire sous des influences multiples qui favorisent une activation de la coagulation et une coagulation intra-vasculaire disséminée secondaire. Bien que cette hypothèse soit loin d'être démontrée, elle est séduisante car elle conduit au traitement par l'Héparine.

Dans les cas où la coagulation intra-vasculaire disséminée jouerait un rôle déterminant, il est logique à la phase d'installation de prescrire un traitement héparinique d'urgence qui seul peut rompre le cercle vicieux de la coagulation. Je ne pas prescrire de verticoides puisque ceux-ci favoriseraient la Coagulation intra-vasculaire disséminée.

L'efficacité du traitement héparinique est cependant difficilement appréciable puisque l'on sait que l'évolution des Syndromes Hémolytiques et Uréniques est extrêmement variable, un succès imputé à l'Héparine peut être tout simplement dû à une gravité moins importante de la maladie. De très nombreux syndromes Hémolytiques et Uréniques évoluant favorablement sans traitement héparinique.

Dès lors, doit-on rejeter l'héparine ? sans doute non car, si les thromboses se forment au fur et à mesure que se

produisent les lésions vasculaires, celles-ci peuvent être réduites par le traitement anticoagulant.

Par ailleurs, il semble que l'utilisation de l'Héparine favorise parfois de façon nette l'augmentation des thrombocytes, qu'elle permet de diminuer le nombre de transfusion, il semble en effet, qu'en cas de prescription d'héparine, le nombre de transfusion nécessaire est moins important.

Elle a par ailleurs une action diurétique certaine.
(33)

Une fois institué, le traitement par l'héparine doit être prolongé longtemps au delà de l'amélioration d'ensemble et donné à des doses importantes.

CARACTERES PARTICULIERS A

CETTE OBSERVATION.

I-Etiologie :

dans notre observation :

-le sexe est féminin mais le syndrome est également réparti dans les deux sexes.

-aucune circonstance étiologique n'a été retrouvée.

.la maladie est survenue en Décembre et sans circonstance déclenchante particulière.

.les études virales et bactériologiques ont toutes été négatives. Un dosage des antistreptolysines a été pratiqué : le taux est à 640 unités à l'entrée, 120 unités six mois après. Le prélèvement de gorge était négatif.

.il est à signaler cependant la survenue d'un autre cas de syndrome hémolytique et urémique, dans le Service en Aout 1970, soit sept mois parés le premier cas décrit.

Il s'agissait alors d'un nourrisson de quatre mois qui a présenté une forme rapidement curable sans traitement ; il n'y a pas eu de confirmation anatomique du diagnostic.

II-Symptomatologie :

-les Podromes n'ont eu rien de particulier ; il s'agissait de signes rhinopharyngés comme ce qui est décrit habituellement.

-Parmi les signes d'appel, nous insisterons sur l'existence, les trois premiers jours de l'hospitalisation, d'un comblement de la fosse lombaire gauche.

Ce comblement de la fosse lombaire associé au Syndrome rénal aurait pu faire poser le diagnostic de Tumeur rénale, mais l'urographie intra-veineuse était normale. L'existence de gros reins est d'ailleurs décrite dans certaines observations de Syndrome Hémolytique et Urémique (thèse de Madame LECLERC).

LE SYNDROME HEMORRAGIQUE :

-l'anémie à 2 millions 440 000 et la thrombopénie à 2000 par mm³ ont été très intenses et sans valeur pronostique comme ce qui est décrit habituellement dans la forme du grand enfant.

-par contre, les signes de lyse ont été particulièrement discrets. Le diagnostic d'hémolyse

a été fondé sur :

- .l'absence d'hémorragie externe
- .la brutalité de la déglobulisation
- .la moelle très riche et fortement érythrobasique

La réticulocytose normale au départ (2 %) est toujours restée inférieure à 9 %.

L'anémie ne s'est pas accompagnée de signes de distorsion érythrocytaire.

Le taux de bilirubine était très légèrement augmenté (11 mg par litre).

Il n'y a pas eu d'hépatosplénomégalie.

Le test de Coombs était négatif, comme ce qui est décrit habituellement.

L'absence d'hémolyse importante, les premiers jours de l'hospitalisation, nous a fait rejeter le diagnostic de Syndrome Hémolytique et Urémique et plusieurs diagnostics restaient à envisager :

.une septicémie, après plusieurs hémocultures, Anne-Marie a été traitée comme telle, par antibiotiques en perfusion intraveineuse et corticoides, en raison de la gravité des signes hémorragiques.

.une collagénose, type Lupus érythémateux disséminé ou périartérite noueuse, mais l'évolution après un an de recul et l'anatomopathologie semblent aller contre ce diagnostic.

La modification des globules blancs n'a pas retenu notre attention, ; une hyperleucocytose à 12 300 globules blancs dont 58 % de Polynucléaires sans hyperéosinophilie, était présente au départ. Les jours suivants nous avons pu constater une augmentation de l'éosinophilie à 7 % sans leucopénie.

La recherche d'un Syndrome de Consommation
faite le premier jour a été négative :

Nous n'avons pu observer de :

- .diminution du fibrinogène (on sait cependant que le taux de fibrinogène peut être normal, le foie étant capable de libérer le fibrinogène malgré l'augmentation de la consommation.

- .le taux du facteur V était normal.

- .Nous n'avons pas pu faire de dosage du facteur VIII et la recherche des produits de dégradation du fibrinogène.

Ceci pourrait mettre en doute le diagnostic physiopathologique du Syndrome Hémolytique et Urémique présenté.

Cependant, d'une part :

- .si les dosages avaient pu être plus complets et répétés quotidiennement, peut être aurions-nous pu mettre en évidence un Syndrome de consommation.

d'autre part :

- .de nombreux arguments cliniques sont en faveur de la coagulopathie de Consommation dans l'observation présentée :

- la thrombopénie intense et sa rapidité de régression

- la rapidité d'évolution des signes rénaux

- l'apparition des signes neurologiques retardés, transitoires et récidivants

Il semble donc que le traitement par l'héparine ait été justifié.

Au moment de la deuxième hospitalisation -6 mois après le début de la maladie-, le bilan d'Hémostase était tout à fait normal.

LE SYNDROME RENAL :

a été peu intense dans l'observation décrite et s'est limité à une :

- oligurie de durée limitée
 - probablement un jour ou deux avant l'hospitalisation
 - 24 heures au cours de l'hospitalisation
- hyperazotémie modérée à 0,76 g
- albuminurie à 6 g / l au moment de l'oligurie
- hématurie macroscopique les premiers jours

Il n'y a pas eu de modification des protides sanguins et l'électrophorèse était normale.

Nous n'avons pas observé de modification électrolytique, ni de modification tensionnelle.

LE SYNDROME NEUROLOGIQUE :

Notre observation est intéressante par l'apparition au 10ème jour de l'hospitalisation de signes neurologiques transitoires et régressifs sous forme d'une hémiplegie droite et d'une paralysie faciale.

Ces signes sont apparus le matin au lever pour régresser très rapidement et récidiver quelques heures plus tard.

Un traitement héparinique est alors débuté et la totalité des signes neurologiques a disparu en une matinée.

L'apparition de ces signes neurologiques nous a fait rediscuter le diagnostic de Syndrome Hémolytique et Urémique, celui-ci avait été écarté devant l'absence d'hémolyse importante.

L'apparition de ces signes neurologiques a fait poser plusieurs diagnostics différentiels :

- I) complication neurologique secondaire à une septicémie : abcès du cerveau mais il n'y avait pas de fièvre, l'état général était parfaitement conservé, la formule leucocytaire normale, et la fu-

gacité des signes neurologiques et leur régression complète allait à l'encontre de ce diagnostic.

2) accident vasculaire hémorragique secondaire à la thrombopénie mais celui-ci était alors en voie d'amélioration, le purpura avait totalement disparu, il n'y a pas eu de céphalées le fond d'oeil était normal.

3) accident neurologique fugace et transitoire d'une Périartérite noueuse.

mais :

- il n'y a jamais eu d'hypertension
- aucune manifestation respiratoire
- aucune anomalie sur les trajets vasculaires en dehors du Purpura
- le syndrome hématologique observé n'était pas celui d'une Périartérite noueuse.

4) le diagnostic de Syndrome Hémolytique et Urémique est alors reposé :

.les signes neurologiques ont été différents de ce que l'on décrit habituellement chez le nourrisson sous forme de complication précoce secondaire à une cause extérieure.

-l'hémiplégie est apparue en dehors :

- .de toute manifestation tensionnelle
- .de tout apport hydroélectrolytique. Anne-Marie n'était plus perfusée, le ionogramme était normal.
- .indépendant de toute rechute :
 - hématologique : le chiffre des globules rouges et des plaquettes était en voie d'amélioration
 - rénale : la diurèse était normale à 1 litre / 24 heures.

.ces signes neurologiques transitoires et récidivants d'apparition retardée apparaissent beaucoup plus comme une extension de la maladie et nous rapprocherons cette observation de ce qui est décrit habituellement chez

l'adulte dans le cadre de la microangiopathie thrombotique généralisée ou Maladie de MOSCHOWICTZ.

+L'observation de DREYFUS (16) est intéressante par la précession deux ans avant l'apparition de la symptomatologie rénale et hématologique de manifestations neurologiques isolées et spontanément régressives.

Il s'agit d'une femme de 46 ans qui présente
en janvier 1955 des troubles visuels avec mouches volantes.
en novembre 1955 apparition d'une paralysie faciale gauche avec diminution de la force musculaire de la main gauche ; disparition de tous les signes en quelques jours.
en 1956 , paralysie de l'hémiface et du membre supérieur droit avec troubles du langage ; régression des signes en quelques jours.
septembre 1957 : aphasie transitoire
janvier 1958 : apparition de la symptomatologie complète de la Maladie de MOSCHOWICTZ : hémiplegie gauche, convulsions généralisées, et décès.

au total :

Précession deux ans avant l'apparition de la symptomatologie complète de signes neurologiques isolés et spontanément régressifs.

+Nous rappellerons l'observation de BERNARD CASTAIGNE et BUGÉ en 1963 (6) : caractéristique, par la survenue d'accidents neurologiques transitoires et récidivants.

janvier 1963: Hospitalisation d'une jeune femme de 18 ans pour asthénie, douleurs abdominales, anémie à 1 million 700 000 GR, thrombopénie à 60 000.

février 1963 : épilepsie Bravais Jacquessonnienne gauche obnubilation, paralysie faciale gauche. EEG : signes de souffrance cérébrale au niveau de l'hémisphère droit.

en quelques jours, régression de tous les signes neurologiques , EEG presque normal, persistance d'une petite activité paroxystique droite.

début mars 1963 : hémiplégie droite flasque, régression en un quart d'heure.

deux jours après : deux hémiplégies gauches régressives
EEG : signes de souffrance à gauche. Régression des signes cliniques en quelques heures
EEG : normal les deux jours suivants.

trois jours après : hémiplégie gauche permanente et décès

Cette observation est intéressante par l'évolution successive d'une hémiplégie droite et de trois hémiplégies gauches transitoires puis d'une hémiplégie gauche définitive avec altérations focalisées et régressives sur l'électroencéphalogramme et réapparition d'un rythme normal entre les divers épisodes.

Ces signes neurologiques retardés apparaissent comme une extension de la maladie et permettent de la classer dans le cadre de la Maladie de MOSCHOWITZ. Ces signes sont caractérisés par leur instabilité, leur fluctuation qui évoquent un processus multifoculaire. Ces manifestations neurologiques peuvent être extrêmement variées : céphalées, instabilité, paresthésies locales ou généralisées, parésies des extrémités, signes méningés, dysphagie, aphasie, convulsions, coma.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : :

L'atteinte s'est limitée à :

- un seul glomérule touché : trois anses floculaires présentent un dépôt noir sous endothélial.
- deux artérioles présentent un dépôt fibrinoïde sous endothélial, non obstructif.

Cette atteinte aussi discrète est surprenante car même dans les formes curables, les lésions anatomiques sont toujours plus importantes.

sur les 14 cas décrits par LECLERC en 1967 : (29)

dans aucun des cas, aussi bénigne qu'il a été l'évolution clinique, n'a été observé plus de la moitié

des glomérules normaux.

5 observations (dont un grand enfant de 3 ans et demi) : 2/3 des glomérules sont pathologiques.

2 observations (dont un grand enfant de 6 ans et demi) : 3/4 des glomérules sont pathologiques.

3 observations : 4/5 des glomérules sont pathologiques : (nourrissons)

1 observation : 9/10 des glomérules sont pathologiques (Nourrisson)

L'existence de lésions rénales aussi discrètes dans l'observation décrite correspond à la bénignité de l'évolution sur le plan rénal.

L'évolution a été en effet très rapidement favorable.

.L'azotémie est restée inférieure à 2 g et s'est normalisée en 24 heures.

.L'albuminurie supérieure à 6 g au départ a très rapidement diminuée.

.L'oligurie n'a pas persisté plus de 24 heures.

.La thrombopénie très intense au départ (2000 plaquettes) est remontée progressivement à la suite d'une seule transfusion de 700 cc de sang frais, pour ensuite se maintenir en plateau à 20 000 jusqu'au traitement héparinique.

Par contre, l'âge de la malade (12 ans) ne correspond pas à ce qui est décrit habituellement. Les formes curables étant en grande majorité l'apanage du nourrisson.

Sur les 34 cas décrits par LECLERC en 1967 (29) :

4 cas sont curables chez le grand enfant contre 30 cas chez le nourrisson.

En reprenant les cas décrits chez le grand enfant à partir de 1966 :

sur 13 cas de grand enfant

9 cas sont mortels

4 cas sont favorables

A l'inverse, si nous rapprochons le cas décrit comme ce qui a été dit précédemment des formes de l'adalte dans le cadre du Purpura Thrombotique thrombocytopénique, l'évolution en est habituellement défavorable.

En reprenant les différents cas de la littérature, l'évolution ne dure que quelques semaines.

1924 : 1er cas décrit par MOSCHOWICTZ
jeune fille décédée

1935 : BAEHR-KLEMPERER-SCHIFRIM-rapportent 4 cas mortels

1948 : ADAMS-CAMMERMEYER FITZGERALD , 1 cas mortel (1)

1958 : DREYFUS : 1 cas mortel , 1 femme de 46 ans

1968 : DUPLAY - KERWAREC, 1 cas mortel, homme de 47 ans
(17)

1967 : MERY -GRUNFELD - WATELIER - 3 cas mortels (36)

1969 : MULLER , homme de 19 ans mortel (38)

Toutes les publications concernant la Maladie de MOSCHOWICTZ concernent des cas à évolution fatale Ceci tient surtout au fait que le Diagnostic est porté seulement à l'occasion d'une vérification. Il est donc difficile de discuter de l'existence de cas guéris. Dans les cas cliniquement douteux, SYMMERS (1959) conseille la biopsie d'une cote, d'un muscle et de la peau.

La bénignité de l'évolution de notre observation, la discrétion des signes rénaux, la regression des signes neurologiques, l'absence de rechutes, la non **extension** de la maladie sont-elles le fait du traitement institué par héparine :

.le traitement par Héparine, a été institué au 10ème jour de l'hospitalisation, sur l'apparition des signes neurologiques, à la dose de 200 mg /M2 pendant 3 semaines.

.L'arrêt du traitement a été décidé sur la normalisation de la vitesse de sédimentation et des épreuves de contraction rénale.

- .Après traitement, nous avons observé :
- une amélioration de l'état général, l'enfant devient plus tonique.
 - la remontée spectaculaire des plaquettes
20 000 le premier jour du traitement
35 000 le deuxième jour
100 000 le quatrième jour
 - la régression complète des signes neurologiques, l'absence de rechute contrairement à ce qui est décrit dans le cadre des Purpuras Thrombotiques Thrombocytopéniques.
 - la bénignité de l'atteinte rénale limitée à deux artérioles et un glomérule.

Peut-on en conclure que le traitement par l'Héparine est responsable de la bénignité de l'évolution.

•-cela est critiquable :

en l'absence de tout signe biologique de consommation mais nous avons vu que ce syndrome est très rarement décrit dans la littérature.

en sachant l'évolution habituellement favorable de certaines microangiopathies thrombotiques en dehors de tout traitement. Ceci étant plus fréquent chez le nourrisson mais des formes curables ont été décrites chez le grand enfant.

•-Il semble cependant que le traitement par l'Héparine à joué un rôle net :

- sur la remontée spectaculaire des plaquettes
- la non réapparition des signes neurologiques
- et peut être peut on lui attribuer la particulière bénignité de l'atteinte rénale histologique.

-CONCLUSIONS-

Nous avons présenté une nouvelle observation de syndrome hémolytique et urémique. Typique sur le plan clinique, le diagnostic a été établi de façon formelle sur l'étude anatomique.

L'observation tire son intérêt d'un certain nombre de caractères particuliers :

- l'apparition assez tardive, soit 10 jours après le début de l'évolution, de signes neurologiques à type d'hémiparésie transitoire et récidivante.

- le pronostic rapidement favorable malgré l'installation de cette symptomatologie neurologique et la survenue du syndrome chez un grand enfant de 12 ans.

Cette observation pose, dès lors, plusieurs problèmes :

- sur le plan neurologique, il faut plutôt classer ce syndrome hémolytique et urémique dans le cadre du Purpura thrombotique thrombocytopénique, dont les lésions rénales étaient modérées et les lésions neurologiques, probablement, liées à une microangiopathie thrombotique, localisée cérébrale.

- sur le plan du pronostic, certains éléments, classiquement favorables, étaient présentés, telles que la courte durée de l'hémolyse et la discrétion des signes rénaux, mais à l'opposé, avaient, à priori, une valeur péjorative, l'âge de la malade, la symptomatologie en deux temps évocatrice d'une rechute du syndrome, l'apparition des signes neurologiques retardés.

Ces faits sont peut-être de nature à réviser les éléments du pronostic, à considérer l'effet du traitement par l'Héparine.

Cette observation a mis en évidence l'importance pour le pronostic de la discrétion de l'atteinte rénale et souligne la possibilité de guérison, malgré l'âge de l'enfant et l'apparition de signes neurologiques.

---oOo---

- 1- ADAMS R.D. - GARDNER J. - KAPLAN A.E.
The Neuropathologic Aspects of thrombotic and glomerulonephritis
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1948 11.1.27.48
- 2- HENSON P.P. - KAPLAN A.E.
Fatal Hemolytic uraemic Syndrome in two Girls
Arch. Dis. Child June 1968 43.229.313.316.
- 3- ARNE VIDAL ET
A propos d'un cas de maladie de MOSSMANN
Presse Méd. 1968 78.136
- 4- LAMEN S.P. - FLAX A.M.
Anuric Seizures and Hemolytic Anemia in a Fifteen year old boy
New England J. Med. 7 sept. 1967 277.10.533.545
- 5- BERTHE P. et coll.
Syndrome Héololytique et Urémique
(à propos de 10 observations)
Arch. Franç. Pédi. Octobre 1968 25. N°8. 970
- 6- BARTMAN J. - JACQUES M. and DUSTIN P. J.R.
Anémie, Héololytique, purpura thrombocytopénique et néphropathie
aiguë chez un nourrisson
Etude au microsc. électronique des lésions rénales
Rev. Belg. Path. 30 5 27 1964
- 7- LAMEN S.P.
Syndrome Héololytique et Urémique de l'enfant
Presse Méd. 16 Nov. 1968 77 N°46 1745 - 1746
- 8- LAMEN S.P.
A propos d'un cas de maladie de MOSSMANN
Cen. Hop. Paris. 14 Février 1968 44. II. 2/2. 520. 523
- 9- BERTHE P. - GASTALD - LAMEN - BERTHE - BERTHE - BERTHE
Etude clinico-pathologique d'un cas de maladie de MOSSMANN
Revue Neurol. 1964 110 433
- 10- BOVISSOU H. - BERTHE Ph. - FALRE M.Th. REGNIER Cl.
Les Syndromes Héololytiques et Urémiques en Pédiatrie
A propos de 10 observations
Presse Médicale : 73 - 27 - 1er 22 Juin 1968 - 1321. 1326

- 11- BOWENSON M. - FURELM Th. COUDERC - REGNIER Cl. - MARTIN E.
Etude ultra-microscopique du Syndrome Néphronémiqne idiopathique
Ann. nat. Path. Paris - 11 - 12 36 - 1966
- 12- BROTON J. - SUMBLI G. C. - MCKEN J. - TWENDY G.
Manifestations cérébrales de la maladie de MOSCOWITZ
Revue Neurol. 1962 - 137 - 482
- 13- BEN H Z. - VITSKY M.D. - Y. SUNDUKI SHUKI M.D. - LOTTE
GER USI M.D. and SAGOL JULIA M.D.
The Hemolytic Urémic Syndrome
A study of renal pathologic alterations
The American Journal of Pathology 57 - N°3 - Déc. 69
- 14- CHAN J.C.M. - ELBERT M.G. - CAMPBELL
Le Syndrome Hémolytique et Urémique chez les Frères jumeaux
non apparentés.
J. Ch. Pédi. Déc. 1969- 75 N°3/1 - 1960 - 1963
- 15- CRAFT L J. - JEN R. - PAGES A. - HALIB R. - BOSSA D.
MAC D. - DUMAS R.
Forme curable de la microangiopathie thrombotique rénale
de l'enfant.
Etude anatomo-clinique de quatre observations
Arch. Franç. Pédiat. 1966 - 23. 275. 295
- 16- CHRISTIANIS L. - MARILLI J.P. - FONTAINE G. - VALLEUM R.
La microangiopathie thrombotique
Une observation chez un garçon de treize ans et demi
Sem. Hôp. Paris, 1964 - 40. 2441
- 17- CHEVREL B.
Coagulopathies de consommation
Presse Méd. 19 Sept. 1970 - 70. N°38 1935
- 18- CHRISTOFFERSEN S. et Coll.
Le Syndrome Hémolytique et Urémique
Purpura thrombotique thrombocytopénique chez un garçon de
huit ans.
Danish. Méd. Bull. Sept. 1969 16 N°3 252 256

- 19- BRENNUS E.
Purpura thrombotique thrombocytopénique prémontré par
deux ans par des accidents neurologiques répétés et regres-
sifs
Revue Franç. Etude clinique Biol. 1953 - 3 - 1032
- 20- FURLAY E. et Coll.
Deux observations chez l'adulte d'anurie à évolution rapi-
dement mortelle. M L Rev de NEPHROLOGIE - Syndrome de Jock
Pasture.
Marseille Méd. 1970 - 107. N°2 159 137
- 21- EGGLI F. - ST LUTHER G. -
L'héparinothérapie du Syndrome Hémolyticourémique.
Helv. Paediat. Acta 1969 24. 15
- 22- GILBERTS G.S. - LIEBERMAN E. - EXERT H. - FINE R.N.
Héparin Therapy in the haemolytic uraemic syndrome
Lancet 7306 - 7 Juin 1969 p. 1123-1126
- 23- HAEDIS R. - COURTECOURAGE. - LECHEM F. - MATHEU E. -
BOYER P. -
Etude anatomo-pathologique de 35 Observations de Syndrome
Hémolytique et Urémique de l'enfant.
Arch. Franç. Péd. Av. 1969 26 N°4 391-413
- 24- HAEDIS R. - MATHEU E. - BOYER P.
Le Syndrome Hémolytique et Urémique chez l'enfant
Néphron 1967 4-139. 172
- 25- HAEDIS R. - LECHEM F. - MATHEU E. - BOYER P.
Comparaison clinique et anatomo-pathologique entre les formes
mortelles et curables du syndrome hémolytique et urémique
Arch. Franç. Péd. 1969 26. 417 432
- 26- HAGGE M.V. - KAIT TM. E. - HOLLEY E. - BURKE - GUIN T
Brief Reporting : Hémolytic Urémie Syndrome in two siblings
The New Engl Journ l of Médecine 277 N°3 188 189
Juill. 20 - 1967
- 27- JACCO - A KULT - BRENNUS J. - BOLLONI D. - BRENNUS Y.
HAJEN - SCHILLER J.P.
Est-il aujourd'hui démontré que certaines fibrinopénies
aigues entraînent des coagulations intravasculaires massives?
Presse Méd. 30 Sept. 1967 - 75 N°40 1939-1992

- 28- JULIEN J.
Complications neurologiques des coagulations intra-
vasculaires disséminées.
Revue C. A. O. Sept. Octobre 1939 N°9 - 31 35
- 28- KIBEL M.A - E. RICHARD P.J.
Treatment of the acute haemolytic uraemic Syndrome
with Héparine
Lancet 1964 2 259.230
- 30- KING L.R. - JULESIN J.I. - Mc ADAMS A.J.
Syndrome Hémolitique et Urémique chez les enfants plus
agés et les adultes
J. of Urol. Mars 1939 - 101 - N°3 - 273 275
- 31- KUHNER W. - LALAN F.
Treatment of the acute haemolytic uraemic syndrome with
heparine
Lancet 1964 I 1106 N°7342 May 13
- 32- LAEMMLE B. - WILHELM D. -
Syndromes Hémolitiques et Urémiques de l'enfant.
Revue du Praticien PMLS 1933 - 13 N°30 21 Nov. 4437-4448
- 33- LASCH H.G. - HEEME D.L. - LUTHI E. - SANDRITZER W.
Physiopathologie, manifestations cliniques et traitement de
la coagulopathie de consommation.
Ann. J. C. Méd. Sept. 1967. 20 N°3 331 - 391
- 34- LECOMTE F.
Les formes dites curvées de Syndrome Hémolitique et Urémique
à propos de quatorze observations personnelles.
Thèse PMLS 170 - 1967
- 35- LARCAN A - STOLTZ J.F. - VOIRY A.M.
Les altérations de la charge électrique plaquettaire
au cours de diverses agressions (thromboses - chocs endotoxi-
niques - hémolyses aigues)
Presse Médicale 12-12-1970 70 N°53 2379
- 36- LUTHER E.G. - RAPAPORT S.I. - MITTLER J.
Thrombotic thrombocytopenic purpura sévère clotting
Studies relation to the generalized Schwartzman reaction,
and remission after administration of steroids and dextran therapy.
Annal. Intern. Méd. 1967 - 66 - 1180-1190

- 37- MAILL J.
Etude de l'agglutination des leucocytes humains du fi-
brinogène marqué au cours d'une hépatite de RUSCHOWITZ
Annales de Pédiatrie 1939 - 40 N°23/3-7 1809-1815
- 38- MAILL J. - LEVATOU B. - MAILL R. - CHAMBERGNE V. -
DESSAIS J.C. - DESLUCHEL S. -
Syndrome Hémolitique et Urémique et Syndrome néphrotique
idiopathique : association chez une enfant de sept ans
Arch. Franç. Pédiat. 1937 - 24 1873
- 39- MATHIEU H. - LECHEC F. - HADY R. - ROYER P.
Etude clinique et biologique de 37 Observations de Syndromes
Hémolitiques et Urémiques
Arch. Franç. Pédiat. 1939 T23 N°4 - 369-390
- 40- MATHIEU H.
Syndrome Hémolitique et Urémique de l'enfant
Gazette Médic le PARIS 1938 - 75 - 25 Janvier - 492-504
- 41- MERY J.P.
Insuffisance rénale aigue avec microangiopathie thrombotique
chez l'adulte
Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker PARIS
Flammarion 1967 - 449-484
- 42- MERY J.P. - GRUNFELD J.P. -
Insuffisance rénale aigue avec microangiopathie thrombotique
chez l'adulte
Path. Biolog. 1967 - Vol. 15 N°2122 - 1079-1086
- 43- MESSERSCHEMITT J. et FAILLIE N.
Les Syndromes Héorragiques avec consommation excessive de
Fibrinogène
La Clinique - 64ème Année - N° 654 Avril 1969 307-316
- 44- MULLER J.L. - et Coll
Leuconia de RUSCHOWITZ : coagulopathie de consommation
Presse Médicale 29 Nov. 1969 - N°61 1395-1398
- 45- PIERRE E.
Contribution à l'étude du Syndrome néphrohépatique chez l'en-
fant.
Thèse Paris 1939 N°423

- 46- RAIMAUD E.J. - WILLEMIN CLOD L. - MERUT G. de LAGUILLAUDIE B.
François Ph. PASSEMARDN
A propos de cinq observations de syndromes néphrocanéniques
Pédiatrie 1964 - 19 599 602 Lyon Juillet-Aout.
- 47- ROYER P. - MASIB R. - MATHIEU H. -
Le microangiopathie thrombotique du rein chez l'enfant
Sem. Hôp. Paris 1960 - 36 572
- 48- ROYER P. -
Le Syndrome d'urémie avec hémolyse de l'enfant est-il épidémi-
que ?
Presse Médicale Paris 1966 - 74 N°8 - 12 Février 385-387
- 49- SHAPIRO C.M. - KANTER - LOPAS - R. BINDER
Syndrome hémolytique urémique chez l'adulte
JAMA 27 Juill. 1970 213 N°4 567-570
- 50- STREIFF F. - LARCANAPETELIS A.
Coagulopathie de consommation, coagulation intravasculaire
disséminées et syndrome de défibrination
Presse Médicale 28 Sept. 1967 - 75 1885-1888
- 51- VASSALI P. - Mc CLUSKEY R.T. -
The coagulation process and glomerular disease
Amer. J. Méd. 39 179 183 1965
- 52- VASSALI P. - SIMON G. - and ROUILLET C :
Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from
intravascular fibrin formation
Amer. J. Path. 43 579 - 617 - 1968
- 53- VESTRAETE M.
Diagnostic et traitement de la coagulation intravasculaire
diffuse.
Sem. Hôp. Paris 26 Fév. 1968 44 - N°10 - 633-643

